

Aus: Abteilung Strahlentherapie im Klinikum STEGLITZ
der FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H. Ernst

**ZUR PROPHYLAXE STRAHLENINDUZierter
HAUTREAKTIONEN BEI DER BEHANDLUNG
DES BRUSTKREBSSES**
– Untersuchungen am Krankengut
der Robert-Janker-Klinik, Bonn –

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
MANIJEH PISCHNAMAZZADEH-HEDJABI
aus
Rascht (Iran)
Berlin 1983



Aus: Abteilung Strahlentherapie im Klinikum STEGLITZ der
FREIEN UNIVERSITÄT BERLIN

Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. H. Ernst

ZUR PROPHYLAXE STRAHLENINDUZIERTER HAUTREAKTIONEN
BEI DER BEHANDLUNG DES BRUSTKREBSSES

- Untersuchungen am Krankengut der Robert-Janker-
Klinik, Bonn -

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von:

MANIJEH PISCHNAMAZZADEH-HEDJABI
aus Rascht (Iran)
Berlin 1983

Referent: Prof. Dr. H. Ernst

Korreferent: Prof. Dr.G. Stüttgen

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 30.6.1983

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit und Verehrung
gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546605_0010

Inhaltsverzeichnis

A. EINLEITUNG

1. Problematik der Strahlentherapie von Tumoren	Seite 7
2. Die Bedeutung des Mamma-Karzinoms aus allgemein-onkologischer und strahlentherapeutischer Sicht	9
3. Die Dosisverteilung bei verschiedenen Techniken der Strahlenbehandlung des Mamma-Karzinoms	13

B. HAUPTTEIL

1. Medikamentöse Beeinflußbarkeit von Strahlenreaktion und -sensibilität	37
2. Eigene Untersuchungen	
a. Fragestellung	43
b. Krankengut und Methodik	44
c. Ergebnisse	53
3. Diskussion	58

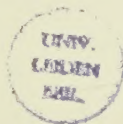
C. ZUSAMMENFASSUNG 61

D. LITERATURVERZEICHNIS 62

A. EINLEITUNG

1. Problematik der Strahlentherapie von Tumoren

Bei jeder mit kurativer Zielsetzung gegen maligne Tumoren gerichteten radiotherapeutischen Maßnahme muß grundsätzlich die Applikation von sogenannten Tumovernichtungsdosen angestrebt werden. Für die meisten Malignome liegt diese Dosis zwischen 40 und 60 Gray. Lediglich bei einigen hochsensiblen Neoplasien wie der Lymphogranulomatose, den "Non-Hodgkin-Lymphomen", dem reinen Seminom u.a. reichen gelegentlich geringere Strahlendosen zur kurativen Behandlung aus. Es ist daher verständlich, daß viele Jahrzehnte hindurch die auf reiner Empirie basierende radiologische Therapie Erfolge überwiegend bei diesen als hochempfindlich bekannten bösartigen Erkrankungen erzielte. Daneben konnten insbesondere die vom Uterus ausgehenden Malignome mit hoher Effektivität behandelt werden, da die Anatomie des weiblichen Genitale das Einbringen eines Strahlenträgers in Form von Radium-Einlagen ins Zentrum des malignen Geschehens erlaubt und damit eine optimale Dosisverteilung ermöglicht. Die Tatsache, daß sich die Strahlentherapie des Carcinoma colli uteri während der letzten 30 Jahre nur in Nuancen geändert hat, weist darauf hin, welche Bedeutung der "Dosisverteilung" in der Strahlentherapie zukommt. Normalerweise ist der Strahlentherapeut darauf angewiesen, den bösartigen Tumor und/oder seine Metastasen "perkutan" zu bestrahlen, d.h. , das Dosis-Maximum liegt in oder unter der Haut, und nur ein gewisser Prozentsatz der eingestrahlten Dosis erreicht das Zielgebiet. Die "relative Tiefendosis" ist abhängig von dem Abstand des Zielvolumens zur Körperoberfläche und der Strahlenqualität. Je "härter", d.h. energiereicher bzw. kurzwelliger die Strahlung, umso geringer ist der Dosisabfall zur Tiefe hin. Ein Blick auf die Tiefen-Dosis-Kurven der zur "klassischen Röntgentiefentherapie" benutzten Energien um 200 kV läßt erkennen, daß jede gegen tiefer gelegene solide maligne Tumoren gerichtete Maßnahme entweder nur einen Palliativeffekt haben



kann, oder aber oberhalb bestimmter Herddosiswerte zu erheblichen aber noch reversiblen oder sogar zu irreversiblen Schäden an dem "gesunden" Nachbargewebe, in der Regel also der Haut, führt.

Wie gering die "therapeutische Breite" strahlentherapeutischer Maßnahmen im Vergleich zu einer Behandlung mit Arzneimitteln ist, verdeutlicht die Abbildung 1.

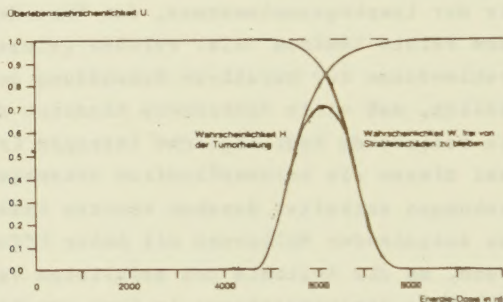


Abb. 1: Dargestellt sind die Gesamt-Überlebenswahrscheinlichkeit als Produkt der Wahrscheinlichkeit für Tumorerheilung (aufsteigende Kurve) und der Wahrscheinlichkeit, frei von Strahlenschäden zu bleiben (abfallende Kurve) am Beispiel der Bestrahlung einer bestimmten Tumorspezies, des Larynx-Karzinoms (nach BUSCH und ROSENOW, 1976).

Dieser Vergleich zeigt, daß ein Medikament mit einer so schmalen "therapeutischen Breite" (wie die ionisierende Strahlung) selbst in der Onkologie heute kaum eine Chance haben würde, die Prüfungsinstanzen des Bundesgesundheitsamtes (BGA) zu passieren. Die "Halbwertsbreite" zeigt sich beschränkt auf den Dosisbereich zwischen etwa 55 Gray und 72 Gray. Aus dem vorgenannten ergibt sich, daß der Strahlentherapeut alle Möglichkeiten der Wirkungsoptimierung ausschöpfen muß, um innerhalb dieser geringen "therapeutischen Breite" optimale Behandlungsergebnisse zu erzielen.

2. Die Bedeutung des Mamma-Karzinoms aus allgemein- onkologischer und strahlentherapeutischer Sicht

Das Karzinom der weiblichen Brustdrüse zeigt in den Industrienationen der westlichen Hemisphäre eine stetige Häufigkeitszunahme und ist in vielen Ländern bereits die Haupttodesursache bei den malignen Tumoren (SACK, 1976).

In der Bundesrepublik Deutschland werden Neuerkrankungen an malignen Tumoren der Gebärmutter gegenwärtig noch häufiger beobachtet, in den USA ist das Mamma-Karzinom bereits auf den ersten Platz gerückt. In Deutschland rechnet man mit 15.000 Neuerkrankungen jährlich, jede 20. Frau erkrankt an Brustkrebs (HEYDEN, 1972).

Diese Entwicklung läßt sich aufgrund der Todesursachenstatistik (1980) bestätigen, obwohl neuerdings durch die geänderten Bedingungen des Datenschutzes die statistischen Erhebungen erschwert und damit unsicherer werden.

Nach WÖLLGENS und SCHOPKA (1974) ist das Mamma-Karzinom mit ca. 12 % der häufigste maligne Tumor der Frau.

Anhand einer selbst erstellten Übersicht der Behandlungsfälle in der Robert-Janker-Klinik, Bonn, wurden für den Zeitraum vom 1.4.1980 bis 31.7.1982 - entsprechend 28 Monaten - die in Tabelle I aufgeführten relativen Häufigkeiten von Tumorlokalisationen (Telekobaltbestrahlungen) ermittelt.

Hier erscheint die Häufigkeit des Mamma-Karzinoms mit 16,8 % der Behandlungsfälle, während z.B. für die Neoplasmen des Uterus nur 10,7 % ermittelt wurden.

Die Einteilung der in Tabelle I zusammengefaßten relativen Häufigkeiten der Behandlungsfälle ist angelehnt an die "vierstellige ausführliche Systematik der Internationalen Klassifikation der Krankheiten" (ICD, 1979) und umfaßt insgesamt eine Fallzahl von 2.139.

Tabelle I

Häufigkeiten der Tumorlokalisation (Kobalt-60-Teletherapie und Kontakttherapie mit Co^{60} und Ra^{226}) in der Robert-Janker-Klinik, Bonn, Zeitraum: 1.4.1980 bis 31.7.1982

<u>Tumorlokalisation</u>	<u>Anteil in %</u>
Gesichtsschädel	2,9
Zunge	0,5
Gaumen	0,6
Parotis	0,8
Hypopharynx	0,8
Oesophagus	1,3
Magen	0,6
Colon	2,1
Rectum (Colon sigmoideum, Anus)	2,3
Larynx	1,2
Epipharynx	1,0
Bronchien	6,6
Mediastinum	3,1
Wirbelsäule, Knochenmetastasen	9,2
Weibliche Brustdrüse	16,8
Uterus, Portio, Cervix, Corpus	10,7
Ovarien	2,3
Prostata	1,6
Hoden	0,5
Harnblase	4,6
Niere	6,1
Gehirn	2,4
Osteogene Sarkome	2,6
Lymphosarkome	1,2
Lymphome, maligne	2,8
Morbus Hodgkin	3,3
Melanome, maligne	3,3
Tumoren mit anderer Lokalisation	2,1
Sonstige Strahlenbehandlungen	8,5

Legende zu Tabelle I:

Relative Häufigkeit einiger Tumorlokalisationen in der Robert-Janker-Klinik, Bonn, aus den Jahren 1980 bis 1982. Aufgeführt sind die Behandlungsfälle mit Kobalt-60-Teletherapie sowie Radium- und Kobalt-kontakttherapie. Häufigkeiten unter 0,3 % sind nicht aufgeführt. 100 % = 2.139 Fälle. (Durch Aufrundungen ergibt sich eine Summe von 101,2 %.)

Bedingt durch die in der Robert-Janker-klinik übliche radiotherapeutische Technik (s.w.u.) verschiebt sich das Ergebnis bei der 300 kV-Röntgentiefentherapie zu einer größeren Häufigkeit der Mamma-Karzinom-Behandlungsfälle (s. Tabelle II). Hier ergibt sich für den gleichen Zeitraum eine relative Häufigkeit von 23,2 % Mamma-Karzinome. Die hier angegebene Häufigkeit besitzt natürlich keine allgemeine Gültigkeit.

Tabelle II

Relative Häufigkeit von Behandlungsfällen bestimmter Diagnosegruppen bei 300 kV-Röntgentiefentherapie (Zeitraum: 1.4.1980 bis 31.7.1982) in der Robert-Janker-Klinik, Bonn. - 100 % = 1.379 Behandlungsfälle -

Diagnosegruppe	relative Häufigkeit der Behandlungsfälle
Mamma-Karzinom einschl. entsprechender Metastasen	23,2 %
gutartige Gelenkerkrankungen (Arthrose, Arthritis, etc.)	30,5 %
gutartige Neubildungen an Knochen (Calcaneus, Epicondylus, etc.)	20,9 %
Knochenmetastasen (mit anderem Primum als Mamma-Karzinom)	11,6 %
primäre Hirntumoren	4,8 %
Sarkome	2,4 %
Hypernephrom	2,1 %
sonstige	4,5 %

3. Die Dosisverteilung bei verschiedenen Techniken der Strahlenbehandlung des Mamma-Karzinoms

Ein seit ca. 12 Jahren mit guten Erfolgen durchgeführtes Bestrahlungsschema beinhaltet, daß beim Mamma-Karzinom ein Teil der Dosis der 1. Serie unter Röntgentiefentherapie-Bedingungen eingestrahlt wird. Außerdem wird die palliative Bestrahlung insbesondere von Knochenmetastasen - bei geeigneter Lokalisation - vorwiegend mittels Röntgentiefentherapie durchgeführt.

Diese in der Robert-Janker-Klinik gewählte Kombination von Röntgentiefentherapie und Telekobalt-Bestrahlung für das Mamma-Karzinom strebt eine Verbesserung der Dosisinhomogenität an, wobei die hohe Oberflächenbelastung der 300 kV-Röntgenstrahlung die höhere relative Tiefendosis der Telekobalt-Bestrahlung ergänzt und so das Dosisdefizit im Aufbau-Effekt-Bereich der Epidermis kompensiert. Auch FLETSCHER und WHITE (1959) geben aufgrund dieser Überlegungen einer ähnlichen Kombination den Vorzug. 2-MeV-Röntgenstrahlung wird mit 250 kV-Röntgenstrahlung kombiniert (s. auch MATSCHKE, RICHTER, WELKER, 1968).

Die Ermittlung der optimalen Dosierung und Dosisverteilung ist hier eingehend zu besprechen, besonders wegen der bei den erforderlichen hohen Strahlendosen sich vergrößernden Wahrscheinlichkeit für Komplikationen.

Ein bedeutsamer Gegensatz wird - wie immer in der Strahlentherapie - auch bei speziellen Fragestellungen im Zusammenhang mit der Behandlung des Mamma-Karzinoms deutlich: Unterdosierung mit Gefahr der Rezidivierung gegenüber Überdosierung mit dem Risiko von irreparablen Strahlenfolgen.

In der vorgelegten Arbeit soll der protektive Effekt eines Pharmakons auf die strahleninduzierte Hautreaktion untersucht werden.

Vorbedingung für eine solche Untersuchung ist eine eingehende Beschreibung der für das Mamma-Karzinom gewählten strahlentherapeutischen Technik, der Dosierung, Fraktionierung und

Dosisverteilung.

Für ein systematisches Vorgehen lassen sich folgende Zielvorstellungen entwickeln:

- a. Ermittlung der optimalen Herddosis durch Vergleich der Behandlungserfolge (Überlebensraten) bei möglichst gleichartigen Kollektiven.
- b. Ermittlung der optimalen (theoretischen) Dosisverteilung durch Berechnung und Messung an einem Modellfall (Phantom) oder durch Berechnung für den individuellen Fall.
Für diese Methoden werden im folgenden Beispiele gezeigt.
- c. Beseitigung bzw. Verminderung einschränkender Bedingungen durch Sensibilisierung, Hyperthermie, Herabsetzung der Hautreaktion.

Zunächst sollen die gebräuchlichen radiotherapeutischen Techniken tabellarisch dargestellt, die erreichten Dosisverteilungen graphisch wiedergegeben, mit der eigenen Technik verglichen und Fehlerbreiten angegeben werden.

Tabelle III

Einige Methoden der postoperativen Radlotherapie des Mamma-Karzinoms

Thoraxwand			Lymphabflußregion		
Strahlenqualität	Technik	Dosis	Strahlenqualität	Technik	Dosis
konventionelle Röntgenstrahlung 200 kV	tangentiale Stehfelder	4000 ROD	^{60}Co	Stehfelder	5000 ROD
^{60}Co	tangentiale Stehfelder	4000 ROD	^{60}Co	Stehfelder	5000 ROD
^{60}Co	tangentiale Stehfelder	4000 ROD	Elektronen 15 MeV	Stehfelder	5000 RHD
Elektronen 5 bis 10 MeV	Pendelbestrahlung	6000 RHD	Elektronen 15 MeV	Stehfelder	5000 RHD
-	-	-	Elektronen 15 MeV	Stehfelder	5000 RHD

Legende zu Tabelle III: Zusammenstellung der bei den verschiedenen in der postoperativen Radlotherapie applizierten oder angestrebten Oberflächendosis bzw. Herddosis. Als Zielvolumen sind jeweils getrennt aufgeführt die Thoraxwand und die regionalen Lymphstationen. Über die mit den verschiedenen Methoden erzielten Dosisverteilungen s. Abb.2 bis Abb.10 (nach WÖLLGENS und SCHOPKA, 1974).

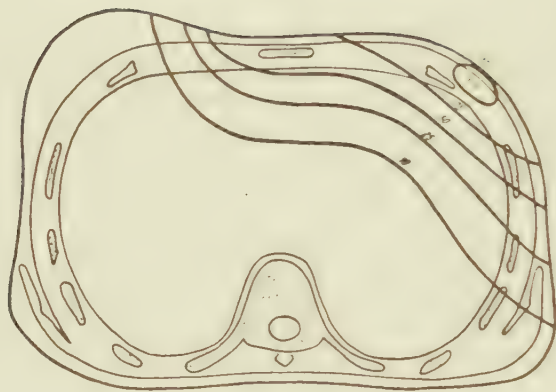


Abb. 2: Isodosenverlauf bei tangentialer Pendelbestrahlung des Mamma-Karzinoms mit 200 kV-Röntgenstrahlung (Kohler'sches Pendelgerät) nach typischer Ablatio mammae (Nachbestrahlung).
(nach ROSSMANN, 1955)

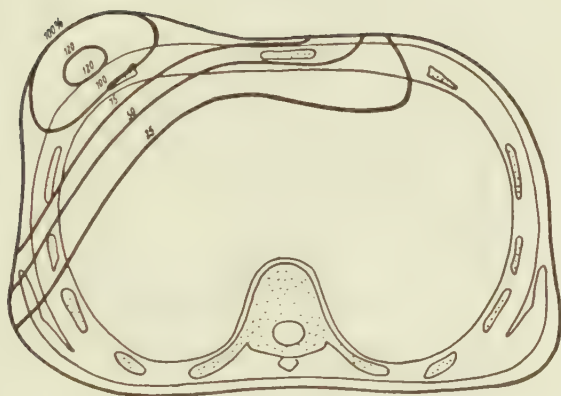


Abb. 3: Isodosenverlauf bei tangentialer Pendelbestrahlung des Mamma-Karzinoms (sine operatione) mit 200 kV-Röntgenstrahlung (Kohler'sches Pendelgerät). (nach ROSSMANN, 1955)

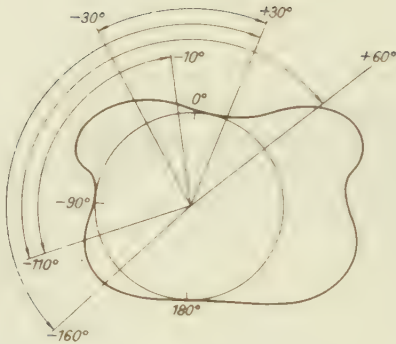


Abb. 4: Zur Erklärung einer zusammengesetzten tangentialen Pendelbestrahlung der Mamma.

+30°	bis	-160°	sternales Pendelfeld
+60°	bis	-110°	laterales Pendelfeld
-10°	bis	-110°	laterales Zusatzfeld
+30°	bis	-30°	sternales Zusatzfeld

(nach MATSCHKE, 1968)

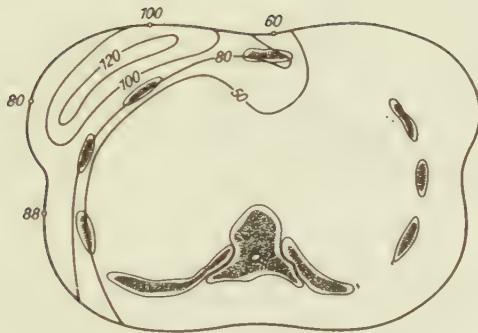


Abb. 5: Optimale Dosisverteilung der zusammengesetzten tangentialen Mammapbestrahlung.
 Erklärung der einzelnen Pendelwinkel s. Abb. 4.
 (nach MATSCHKE, 1968)

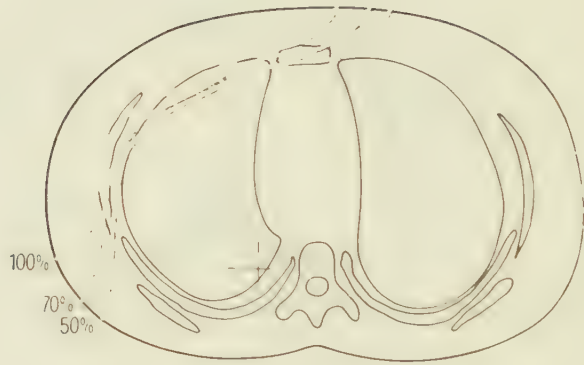


Abb. 6: Isodosenverteilung bei Pendelbestrahlung der Brustwand mit schnellen Elektronen. Energie: 10 MeV e^- , Pendelwinkel 90° . (nach WÖLLGENS und SCHOPKA, 1974)

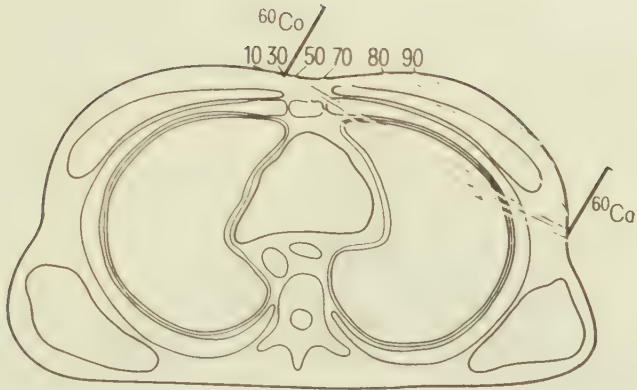


Abb. 7: Isodosenverteilung bei Co^{60} , Brustwand, tangentielle Stehfelder (nach WÖLLGENS und SCHOPKA, 1974)

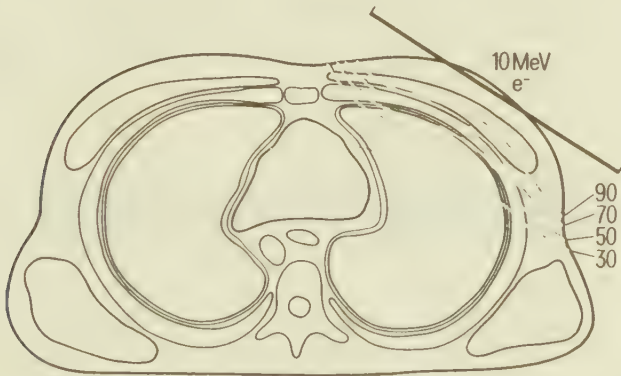


Abb. 8: Isodosenverteilung bei 10 MeV e^- , Brustwand (nach WÖLLGENS und SCHOPKA, 1974)

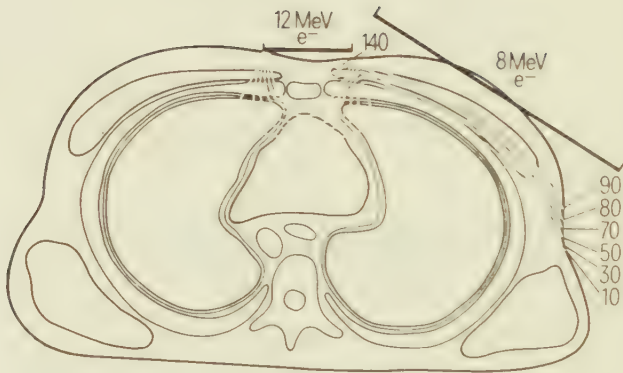


Abb. 9: Isodosenverteilung schneller Elektronen, Brustwand und parasternal (nach WÖLLGENS und SCHOPKA, 1974)

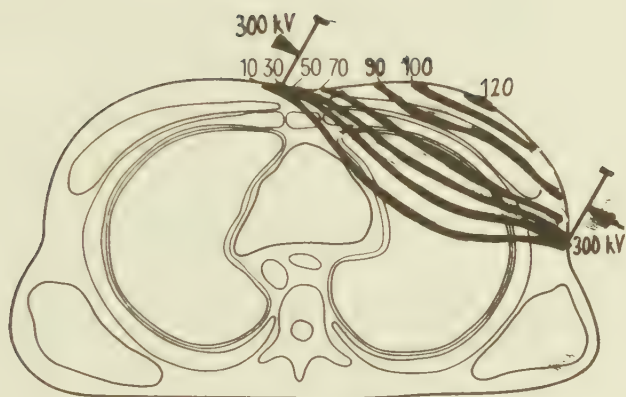


Abb. 10: Selbst berechnete Dosisverteilung (Isodosenverlauf) bei Gegenfeldbestrahlung (Zange) mit Röntgenstrahlung (300 kV).

Tabelle IV

Bewertung der Dosisverteilungen

Bestrahlungs- modalitäten	Homogenität HD	Belastung Lunge	Belastung Haut- oberfläche
Rö 300 kV "Zange"	70 bis 120 %	bis 70 %	120 %
e- Pendel 10 MeV 90°	50 bis 100 %	bis 50 %	60 %
Co ⁶⁰ "Zange"	50 bis 90 %	bis 50 %	100 %
e- Stehfeld 10 MeV	10 bis 50 %	bis 50 %	40 %
e- Stehfeld 8 MeV + parasternales Feld 12 MeV	10 bis 90 %	bis 10 %	140 %
Rö 200 kV, p.op. tang. Pendel	25 bis 100 %	bis 75 %	100 %
Rö 200 kV, nicht abbladiert, tang. Pendel	75 bis 120 %	bis 75 %	100 %

Die vorstehend dargestellten, mit den verschiedenen Bestrahlungs-Modalitäten erzielten Dosisverteilungen werden nach folgenden Kriterien bewertet:

Für den Therapieerfolg ist die Homogenität der Herddosis entscheidend. Von großer Bedeutung ist die Dosisbelastung der Lunge bzw. von Teilen der Lunge mit der daraus gelegentlich resultierenden Strahlenpneumonitis. Der Übersichtlichkeit halber wurde eine zusammenfassende Tabelle erstellt (Tabelle IV).

Hinsichtlich der effektiven Hautbelastung mit Absolutangaben über die Dosishöhe, die für die von uns vorgelegte Untersuchung eine zentrale Rolle spielt, sei nochmals verwiesen auf Tabelle III, welcher ebenfalls die Belastung des regionären Vacat- und Bindegewebes zu entnehmen ist.

Wie wenig im Grunde durch Modifizierung der Strahlenqualität und der Bestrahlungsmethode die Dosisverteilung beeinflussbar ist, zeigt die Abbildung 11 für ein Phantom von 18 cm Durchmesser. Der angestrebte steile Abfall der resultierenden Tiefendosiskurven ist bei allen drei hier verglichenen Methoden vorhanden. Die Pendelbestrahlung mit schnellen Elektronen mit einer Energie von 12 MeV ist natürlich der Co^{60} -Schalenbestrahlung und erst recht der 200 kV-Schalenbestrahlung hinsichtlich der Steilheit des Dosisabfalls überlegen. Allerdings wird hier eine befriedigende Bestrahlung oberflächennaher Bereiche des Zielgebietes wegen der Tiefe des Dosismaximums (ca. 3 cm) nicht mehr garantiert.

Die Bedeutung der Einstellparameter Achsenfeldbreite und Auslenkwinkel wird für eine 200 kV-Schalenbestrahlung besonders deutlich anhand der Abbildungen 12 und 12a bis 12c. Allein durch Variation der Parameter Achsenfeldgröße und Auslenkwinkel ist eine Veränderung der Lage des Dosismaximums und des Dosisabfalls zur Tiefe hin in weiten Grenzen möglich. Die so erzielbaren Änderungen bei konstanter Strahlenqualität sind beträchtlich.

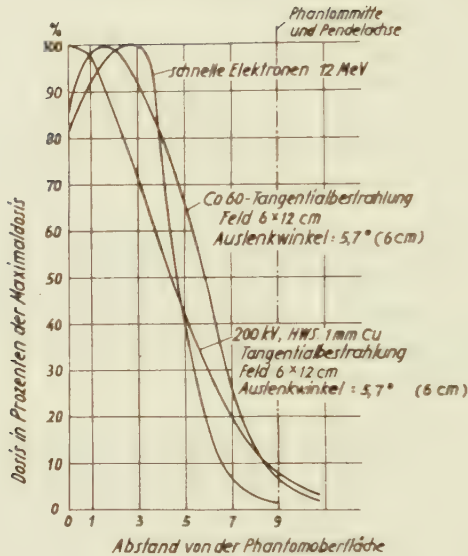


Abb. 11: Vergleich der am Phantom gemessenen Dosisverteilungen einer oberflächlichen Schalenbestrahlung mit 200 kV-Röntgenstrahlung und einer Telekobalt-Schalenbestrahlung einerseits mit einer Pendelbestrahlung mit schnellen Elektronen. Das Dosismaximum ist jeweils gleich 100 % gesetzt. Der idealen Dosisverteilung wird eine Pendelbestrahlung mit schnellen Elektronen am meisten gerecht, danach folgt die oberflächliche Schalenbestrahlung mit Co^{60} , dann die mit 200 kV-Röntgenstrahlung. Bei allen drei Methoden liegt die Pendelachse in der Mittelachse des Phantoms, für Co^{60} und 200 kV wird der Zentralstrahl ausgelenkt (nach KELLER, 1964)

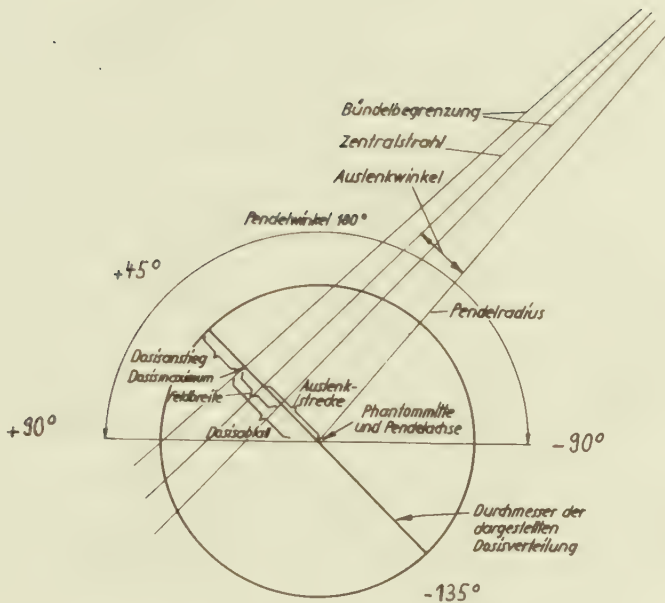


Abb. 12: Schematische Darstellung der Bestrahlungsanordnung bei der Schalen- und Tangentialbestrahlung. Beziehungen zwischen Pendelachse, Strahlenbündel und Auslenkwinkel (= par-axiale Winkeleinstellung). Einfluß der geometrischen Bedingungen auf die Dosisverteilung. Eingezeichnet ist außerdem der Phantommittelpunkt und Pendelachse. Durchmesser der dargestellten Dosisverteilung. Fokuss-Achsen-Abstand: 60 cm (nach KELLER, 1964).

Körperdurchmesser: 18 cm
 Pendelwinkel: 180°

Spannung: 200 kV
 Filterung: 0,5 mm Cu
 HWS: 1 mm Cu

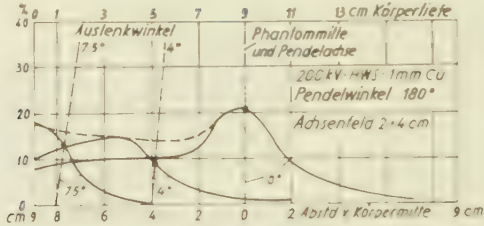


Abb. 12a. Achsenfeldbreite 2 cm

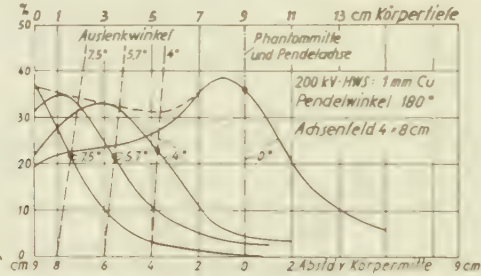


Abb. 12b. Achsenfeldbreite 4 cm

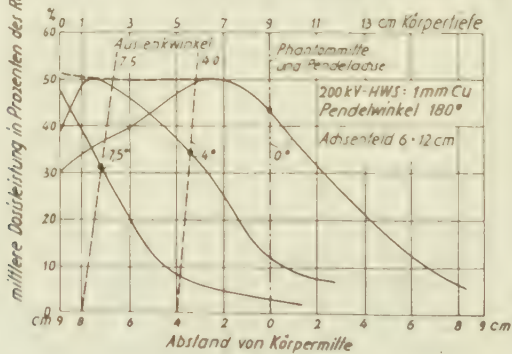


Abb. 12c. Achsenfeldbreite 6 cm

Abb. 12a, 12b, 12c: Dargestellt ist die Dosisverteilung längs eines Durchmessers durch ein zylindrisches Phantom, der die Phantomboberfläche bei $+90^\circ$ und -135° trifft. Der Pendelwinkel reicht von $+90^\circ$ bis -90° . Die unterschiedlichen Kurven in einer einzelnen Abbildung sind allein durch Variation des Auslenkwinkels bedingt. Die Unterschiede bezüglich der Lage des Dosismaximums und der Tiefendosis von Abbildung zu Abbildung ergeben sich allein durch die Änderung des Parameters Herdfeldgröße. Lage der Pendelachse, Abmessungen des Phantoms und die Strahlenqualität werden nicht verändert. Trotzdem sind die erzielbaren Unterschiede in der Dosisverteilung beträchtlich (nach KELLER, 1964).

Die Kenntnis der Dosisverteilung im bestrahlten Körperbereich ist Grundvoraussetzung für eine Strahlenbehandlung.

Die bei der Mamma-Bestrahlung in der hier vorgelegten Arbeit besprochenen Strahlenqualitäten werden bei Stehfeldbestrahlungen nach Oberflächendosis für Röntgentiefentherapie-Bedingungen und nach "Dosis im Dosismaximum" für Telekobaltbedingungen dosiert. Im folgenden soll aufgezeigt werden, wie schon diese Werte mit Fehlern bestimmter Größenordnung behaftet sein können.

Der Mittelwert von acht Einzelbestrahlungen an acht verschiedenen Tagen mit der Zeit für 200 rad OD (Sollwert) ergab sich zu 195,3 rad, die Streuung dieser als Verteilung anzusehenden Meßwerte wurde errechnet zu $\sigma = 4,36$ rad für das 300 kV-Röntgengerät. Es darf angenommen werden, daß bei einer einzelnen Bestrahlung nach Zeit (Bestrahlungstabelle) der relative Fehler die durch σ festgelegte Größenordnung hat (Tabelle V). Wegen der Konstanz der Strahlenquelle ergab sich unter sonst gleichen Bedingungen an einem unserer Telekobaltgeräte der Mittelwert von acht Einzelmessungen für Bestrahlung nach Zeit zu 201,9 rad und die Streuung σ zu 2,21 rad (Tabelle V). Bei einer vollständigen Bestrahlungsserie wird also der gesamte Fehler in der gleichen Größenordnung liegen, wenn nach Zeit bestrahlt wird. Durch systematische Ungenauigkeiten (FHA, Winkel, Betriebsdaten, fehlende Kontrollmessungen, etc.) kann er jedoch auch wesentlich größer werden.

Bei "mitlaufender Dosimetrie", d.h. Abschalten der Röntgenröhre durch ein Dosimeter mit Voreinstellzähler, kann der Fehler bei einer Serie von 13 Fraktionen wesentlich herabgesetzt werden. Die Bestrahlungszeit war in der gültigen Bestrahlungstabelle für eine OD von 200 rad unter bestimmten Bedingungen mit 117" angegeben. Der Mittelwert von 13 Einzelbestrahlungen an 13 verschiedenen Tagen ergab sich zu 117,23" entsprechend 200,6 rad. Die Streuung der durch das mitlaufende Dosimeter "gesteuerten" Schaltzeiten ergab sich zu 3,72" entsprechend 6,36 rad.

Der tatsächliche relative Fehler der gesamten Serie läßt sich ganz einfach durch folgende Rechnung bestimmen:

Der mit der Anzahl der Fraktionen multiplizierte Mittelwert ergibt per definitionem die Gesamtbestrahlzeit. So errechnet sich für den Fehler der innerhalb der gesamten Serie eingestrahlten Oberflächendosis ein Wert von 2607,8 rad, was einem relativen Fehler von +0,3 % entspricht (Tabelle V).

Hierbei ist angenommen, daß das mitlaufende Dosimeter richtig eingestellt ist und richtig anzeigt. Auf die Größe des absoluten Fehlers soll hier nicht näher eingegangen werden. Bei einer zur Kalibrierung des Dosimeters benutzten sog. quartenären Standard ist mit einem Fehler von $\pm 6\%$ zu rechnen. Angaben absoluter Dosis-Werte von zwei verschiedenen Instituten könnten z.B. um mehr als 12 % differieren und in Wirklichkeit doch gleich sein. - vice versa. -

Sind schon bei der Messung und Applikation der Oberflächendosis Fehlermöglichkeiten gegeben und nur mit großem Aufwand zu vermeiden, so ergeben sich bei der Messung von Dosisverteilungen weitere Fehlermöglichkeiten.

Die einfachste Form der Messung einer Dosisverteilung in der Tiefe des bestrahlten Körperabschnitts ist die Messung auf dem Zentralstrahl, durch die man die Tiefendosis Kurve bzw.

~ Tabelle für bestimmte Bestrahlungsbedingungen erhält. Wie überraschend groß die Abweichungen zwischen Tiefendosistabellen gleicher Bedingungen verschiedener Autoren sind, zeigt die Tabelle VI. Die Differenzen betragen bis zu 11,7 %.

Tabelle V

Mittelwert, Streuung und relativer Fehler an Röntgengerät, Telekobaltgerät
(Bestrahlung nach Zeit) und Röntgengerät (mitlaufende Dosimetrie)

	300 kV Röntgentiefentherapie- gerät Bestrahlung nach Zeit	Telekobaltgerät Bestrahlung nach Zeit	200 kV Röntgentiefentherapiegerät mitlaufende Dosimetrie
Anzahl der Messungen an verschiedenen Tagen	8	8	13
Mittelwert der Messungen	195,3 rad	201,9 rad	Zeit 117,23 sec. Dosis 200,6 rad
Streuung der Meßwerte	4,36 rad	2,21 rad	3,72 sec. 6,36 rad
relativer Fehler	Mittelwert zum Sollwert -2,35 %	Mittelwert zum Sollwert +0,95 %	Mittelwert zum Sollwert +0,3 %

Tabelle VI

Tiefe (cm)	GREBE WIEBE		WACHSMANN DIMOTISIS		Supplement 10
	Dosis (%)	Δ (%)	Dosis (%)	Δ (%)	Dosis (%)
0	100	0	100	0	100
1	100	+ 1,8	96	- 2,2	98,2
2	84	- 6,9	89	- 1,3	90,2
3	72	- 10,5	80	- 0,5	80,4
4	62	- 11,7	70	- 0,3	70,2
5	54	- 11,0	61	+ 0,5	60,7
6	47	- 10,0	52	- 0,4	52,2
7	41	- 7,7	45	+ 1,3	44,4
8	34	- 10,3	38	+ 0,3	37,9
10	26	- 5,1	28	+ 2,2	27,4
12	19	- 5,0	20	+ 0,5	19,9
15	13	+ 9,1	12	- 0,8	12,1

Legende zu Tabelle VI: Tiefendosiskurven für Feldgröße 50 cm², Quellen-Oberflächenabstand 50 cm und Halbwertschicht der Strahlung gleich 1 mmCu.

Den Werten des "Supplement 10" (1961) des Brit.J.Radiol. sind die entsprechenden Werte von GREBE und WIEBE und von WACHSMANN und DIMOTISIS gegenübergestellt (nach MATSCHKE, 1964).

Die aufgrund von fehlerhaften Tiefendosiskurven vorgenommenen Berechnungen werden noch ungenauer durch kaum zu berücksichtigende Absorptionsunterschiede. Unterschiedliche Schichten von z.B. Fett-, Binde-, Muskel- und Lungengewebe und Knochen- substanz können zwar durch entsprechende Korrekturfaktoren berücksichtigt werden, aber auch dann ist trotz des erheblichen Rechenaufwandes keine exakte räumliche Dosisverteilung gegeben.

Durch Messungen in Phantomen von körperähnlicher Form und gewebesäquivalenter Absorption kann die räumliche Dosisverteilung für bestimmte Fälle ermittelt werden. Der Zeit- und Arbeitsaufwand läßt sich erheblich reduzieren, wenn man sog. "on-line"-Phantome einsetzt, die automatisch die Isodosenlinien für bestimmte Stehfeld-Kombinationen oder Bewegungs- bestrahlungen ermitteln.

So einfach letzteres für den Abdominalbereich ist, so erfordert doch die Berücksichtigung aller praktisch vorkommenden Patientendurchmesser schon eine Vielzahl verschiedener Phantome.

Einen Eindruck von der unterschiedlichen Dosisverteilung bei verschiedenen Körperquerschnitten gibt die Abbildung 13.

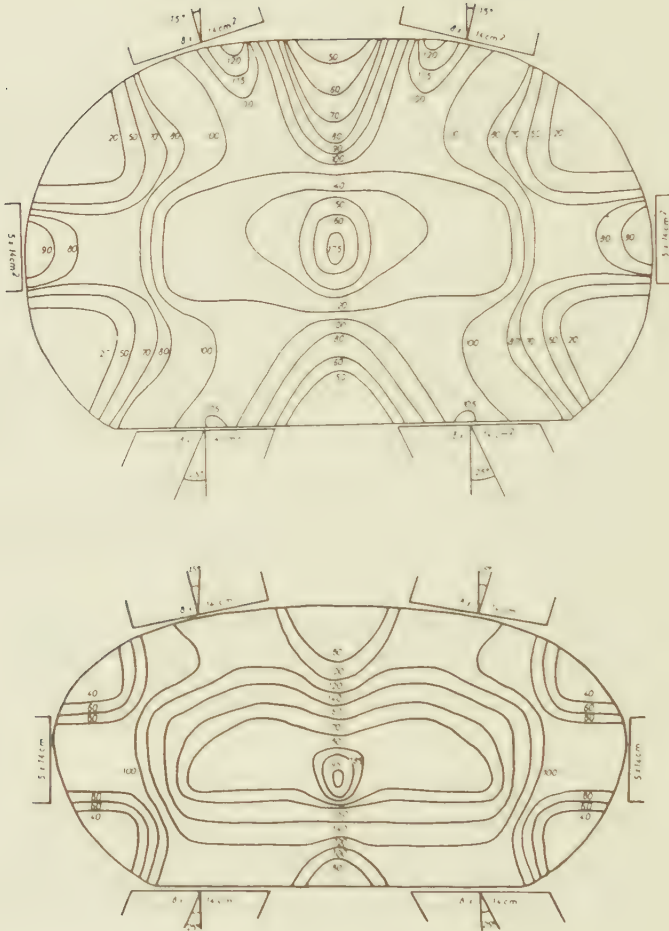


Abb. 13: Isodosenverlauf bei einer 6-Felder-Stehfeld-Kombination für Durchmesser a.p. von 22 bzw. 16 cm und Querdurchmesser von 36 bzw. 33 cm (nach BIRKNER et al., 1960).

Im Vorstehenden haben wir die Problematik der wesentlichen konventionellen Methoden der "Bestrahlungsplanung" aufgezeigt. Die computeroptimierte individuelle Planung bringt nichts grundsätzlich Neues.

Sie erlaubt lediglich nach Maßgabe einer Vielzahl von Daten, die dem Computer eingespeichert werden, die Erstellung eines möglichst genauen Bestrahlungsplanes in kürzester Zeit. Die Mengen der eingespeicherten Daten werden nach Tausenden oder sogar Millionen (Kilo- oder Megabyte) gezählt. Dies ist erklärlich, wenn die Vielzahl von Meßwerten für Tiefendosis und Querverteilungen, für Absorptions- und Streuverhältnisse, für Einstellparameter und Bewegungsabläufe auch für nur ein Bestrahlungsgerät ins Auge gefaßt wird - um nur einige Gruppen von Daten zu nennen.

Für die Erstellung von Bestrahlungsplänen sind spezielle, programmierte Abläufe (Programme) vorhanden, die den Zugriff auf die benötigten Daten in Zeiten der Größenordnung von Mikrosekunden ermöglichen.

Theoretisch wäre die Erstellung eines solchen Planes - mit Berücksichtigung aller Daten und Korrekturfaktoren - auch unter "konventionellen" Bedingungen möglich, doch würde der Zeitaufwand die praktischen Möglichkeiten bei weitem übersteigen.

Gänzlich unmöglich wäre es, für jeden einzelnen Patienten eine Reihe unterschiedlicher Bestrahlungspläne auszuarbeiten und daraus den für den Einzelfall optimalen Plan auszuwählen.

Erleichtert wird die Bestrahlungsplanung durch die Möglichkeiten der Computertomographie, die es gestattet, in kürzester Zeit maßstabsgetreue Körperquerschnitte mit exakter Wiedergabe der anatomischen Gegebenheiten zu erstellen und die Dosisverteilung den individuellen Verhältnissen anzupassen.

Ein Faktum muß jedoch zusammenfassend festgehalten werden: Auch die beste Bestrahlungsplanung kann bei der Radiotherapie des Mamma-Karzinoms eine starke Belastung der Haut nicht umgehen, da die Haut selbst ein Teil des Zielvolumens ist. Es ist daher von besonderem Interesse, nach medikamentösen Maß-

nahmen zu suchen, welche die Strahlenvulnerabilität gesunden und malignen Gewebes unterschiedlich beeinflussen.

B. HAUPTTEIL

1. Medikamentöse Beeinflußbarkeit von Strahlenreaktion und -sensibilität

Bevor wir uns dem klinischen Teil der Arbeit "Protektive Wirkung eines Pharmakons auf die strahleninduzierte Hautreaktion" zuwenden, sollten zunächst einige Begriffe definiert werden. Der Strahlentherapeut steht häufig im Brennpunkt der Kritik, ein Phänomen, welches - hauptsächlich aus den USA kommend - unsere Tätigkeit belastet. In der "vox populi" sind strahlentherapeutische Maßnahmen häufig mit Begriffen wie "Verbrennung", "Strahlenkater", "Radionekrose" u.ä. korreliert. Im deutschsprachigen Raum hat ERNST (1980) die Begriffe "Strahlenreaktion", "Bestrahlungsfolge" und "Strahlenschaden" definiert und getrennt. So sollte der Begriff des "Strahlenschadens" grundsätzlich nur dann gebraucht werden, wenn durch fehlerhaftes Verhalten des medizinischen oder technischen Personals oder durch fehlerhafte Funktion des Bestrahlungsgerätes Schäden entstehen, die dann auch "Schadensfälle" im versicherungsrechtlichen Sinne darstellen. Die Inzidenz wirklicher Strahlenschäden nimmt durch bessere Ausbildung des Personals und höhere Gerätesicherheit permanent ab und dürfte auch in Zukunft weiterhin regredient sein. Da der "Strahlenschaden" definitionsgemäß eine Folge vermeidbarer Fehler darstellt, hat er mit dem Thema der vorliegenden Arbeit nichts zu tun. Wir beschäftigen uns hier mit dem Versuch, durch medikamentöse Maßnahmen die zwangsläufig mit der Strahlentherapie verbundenen, vorhersehbaren Strahlenreaktionen und Bestrahlungsfolgen zu dämpfen bzw. im Idealfall völlig zu verhüten. Eine optimale Durchführung der Strahlentherapie in personeller und technischer Hinsicht wird dabei vorausgesetzt.

Wegen des großen technischen Aufwandes und der hohen Kosten bei einigen der in Tabelle VII aufgeführten Methoden zur Erhöhung der Wirksamkeit der Strahlentherapie maligner Tumoren stehen derzeit eigentlich in der klinischen Praxis nur zwei

Tabelle VII

Möglichkeiten zur Erhöhung der Wirksamkeit der Strahlentherapie maligner Tumoren

Neue Strahlenarten	Neutronen Protonen schwere Ionen negative P ₁ -Mesonen Aktivierungs-Bestrahlung
Änderung physikalischer Bedingungen	Hyperthermie
Änderung chemischer Bedingungen Strahlensensibilisatoren	O ₂ -Zufuhr elektrotenenaffine Substanzen: Diamid Nitro-Imidazol (Ro-07-0582) Metronidazol (Flagyl) Antibiotika, Zytostatika, Repair-Hemmer: Vinblastin Bleomycin 5-Bromuracil usw. Cystein Cysteamin 5-Hydroxytryptamin Histamin Serotonin Aktovegin Rutoside (HR-Substanz)
Schutzstoff für "gesunde" Zellen (+ Sensibilisatoren maligner Zellen)	

(nach FRITZ-NIGGLI und RAO, 1978)

Möglichkeiten zur Verfügung, um das oben genannte Ziel zu erreichen:

Entweder kann versucht werden, medikamentös die Strahlensensibilität des Tumors zu erhöhen oder aber die Sensibilität des umgebenden gesunden Gewebes herabzusetzen. Von den zahlreichen "Strahlenschutzsubstanzen" scheiden zunächst alle Sulfhydrylträger als unspezifische Radioprotektoren aus, da sich ihr Schutzeffekt auch auf den Tumor erstreckt. Das gleiche scheint auch für Monoaminoxydasehemmer und Serotoninantagonisten zu gelten, deren radioprotektiver Effekt besonders in der kanadischen Armee untersucht wurde. Eine Ausnahme scheint in diesem Zusammenhang ein Präparat zu bilden, welches nach Maßgabe der bisher vorliegenden Befunde ausschließlich die Strahlensensibilität normalen Gewebes erniedrigt, ohne in dieser Hinsicht den Tumor zu beeinflussen. Es handelt sich hier um einen eiweißfreien Kälberblutextrakt, welcher als Aktovegin^R oder Aktihaemyl^R im Handel ist. Die wirksame Substanz dieses Präparates ist nicht bekannt. Den radioprotektiven Effekt des Präparates konnten jedoch mehrere Untersucher unabhängig voneinander, zum Teil auch in Doppelblindstudien, nachweisen (HOEFER-JANKER, SCHEEF u. Mitarb., 1970; BREUER, 1962; POHL, 1962; PICHOTKA u. Mitarb., 1965; PFLEIDERER u. Mitarb., 1967). Keiner der Untersucher fand bisher einen Anhalt dafür, daß sich der protektive Effekt dieses Medikaments auch auf den Tumor ausgedehnt hätte (MITTENZWEI, 1969; PARADE, BRIO et al., 1968). Als mögliche Ursache für den erwähnten Effekt konnte in vitro lediglich eine Erhöhung der Sauerstoffmangeltoleranz, die von dem Präparat ausgeht, nachgewiesen werden. Nach BARTH u. Mitarb. (1960) manifestiert sich dieses Phänomen ausschließlich an Geweben, die ihren Energiebedarf aus der Atmungskettenphosphorylierung beziehen. Es ist verständlich, daß ein Präparat mit noch weitgehend unbekanntem Wirkmechanismus bei den sehr strengen Anforderungen, welche unser neues Arzneimittelgesetz stellt, umstritten ist, doch deutet seine weite Verbreitung in der klinischen Radiotherapie - trotz des ungewöhnlich hohen Preises - auf seine Wirksamkeit

hin. Die schon früher beobachtete Erhöhung der Proliferationsaktivität (DOCKTER, 1969) und besonders die neuerdings bei intravesikaler Anwendung von Aktihaemyl festgestellte Epithelproliferation verdienen sorgfältige Beobachtung im Hinblick auf einen möglicherweise bestehenden karzinogenen Effekt (PUST, ERNST und Mitarb. 1982).

Wie oben bereits angedeutet, kann theoretisch unser eingangs definiertes Ziel auch dadurch erreicht werden, daß man die Strahlensensibilität des Tumors heraufsetzt. Das Problem besteht allerdings auch hier wieder darin, daß die Sensibilisierung tumorspezifisch sein muß. Die Bestrahlungsversuche unter erhöhtem Sauerstoff-Partialdruck wurden zunächst mit viel Optimismus begonnen (GRAY, 1961; van den BRENK et al., 1966; FOWLER, 1968; MICHAEL et al., 1973; SUIT, 1973). Es zeigten sich zum Teil aber auch enttäuschende Ergebnisse, da die korrelativ zum O_2 -Partialdruck ansteigende Aktinosensibilität sich gleichermaßen auf normales und entartetes Gewebe erstreckte (CHURCHILL-DAVIDSON et al., 1966; van den BRENK, 1969; DISCHE, 1973).

Auch beim Umgang mit sog. Radiosensitizern - besonders aktuell sind in diesem Zusammenhang die Misonidazol-Abkömmlinge - stellt sich das gleiche Problem. Unseres Wissens ist es bisher nicht gelungen, einen tumorspezifischen Sensibilisierungseffekt im Rahmen einer prospektiv angelegten randomisierten Studie nachzuweisen.

Das Schrifttum über den Einsatz der Hyperthermie im Rahmen der Onkologie ist schon fast unübersehbar. Es sei hier lediglich auf die Arbeiten des Kreises um v. ARDENNE verwiesen (v. ARDENNE, 1974, 1977, 1979, 1980). Die erhöhte Thermosensibilität malignen Gewebes gegenüber gesundem Gewebe therapeutisch zu nutzen, wird schon seit sehr langer Zeit versucht. Exakt nachgewiesen wurde das letzterwähnte Phänomen bisher nicht. So wurde bezeichnenderweise eine erhöhte Thermosensibilität lediglich bei größeren Tumoren - und hier wiederum im schlecht durchbluteten Tumorzentrum - beobachtet (ARCANGELI et al., 1980).

Das Tumorzentrum ging in Kolliquationsnekrose über, während

der maligne Prozeß, durch die Überwärmung nicht beeindruckt, in der Peripherie weiter proliferierte und sogar eine gesteigerte Metastasierungstendenz erkennen ließ.

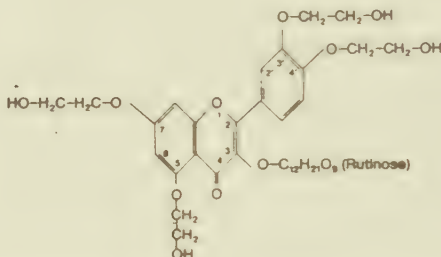
Inwieweit eine modifizierte, lokale Hyperthermie, die im Sinne von HOLT und HORNBACH unmittelbar im Anschluß an eine Exposition des Tumors am Gammatron erfolgt, die spezifische Tumorstimmung ionisierender Strahlen erhöht, muß abgewartet werden. Erste ermutigende Ergebnisse liegen zwar vor (NELSON und HOLT, 1978; HORNBACH und Mitarb., 1979; SCHEEF und GRÜNER, im Druck), doch haben alle diesbezüglichen Untersuchungen das Stadium der Pilot-Studie noch nicht verlassen. Außerdem wird die behauptete sensibilisierende Wirkung bestimmter Ultra-Hoch-Frequenz-Bestrahlungen nicht ausschließlich auf den Hyperthermieeffekt zurückgeführt (HOLT, 1978).

Auch auf die besonderen Verhältnisse der von v. ARDENNE inaugurierten "Krebsmehrschritt-Therapie" einzugehen, würde den Rahmen der hier vorliegenden Arbeit überschreiten. Mitgeteilt sei nur, daß ein nach dem v. ARDENNE'schen Konzept in unserer Klinik behandelter Patient - der klinische Aufwand war unangemessen hoch - unter erheblichen Nebenwirkungen zu leiden hatte, während sich der Tumor völlig unbeeinflusst zeigte (SCHEEF und GÜNTHER, 1976). Es ist daher verständlich, daß der Kliniker, enttäuscht von der Hoffnung auf den "großen Durchbruch" in der Onkologie, sich wieder bescheideneren Zielen zuwandte und nach Maßnahmen suchte, die die mit der Einstrahlung von Tumornekrosisdosen zwangsläufig verbundenen Nebenreaktionen zu dämpfen versprochen.

Angeregt durch die Untersuchungen von KÄRCHER, 1963, KLEMM, 1964, KÄRCHER und SCHENK, 1967, ECKHARDT, 1976, BRAUN und Mitarb., 1971, FRITZ-NIGGLI, 1968 bis 1980 erschienen uns in diesem Zusammenhang Rutinoide als besonders interessant, zumal hier der Wirkmechanismus über eine Verbesserung der Verhältnisse im Bereich der terminalen Strombahn als zunächst einfach erschien.

Als meist untersuchtem Wirkstoff bot sich für klinische Untersuchungen das O-(β -Hydroxyethyl)-rutoside = HR an, dessen

Strukturformel die Abbildung 14 zeigt. Die Abbildung demonstriert ein Molekül des Rutosids, in welchem alle vier phenolischen OH-Gruppen hydroxyethyliert sind.



Die dargestellte Strukturformel zeigt ein Molekül des Rutosids, in welchem alle vier phenolischen OH-Gruppen (bei 4', 7, 3' und 5) hydroxyethyliert sind. Die nachfolgenden chemischen Bezeichnungen lassen die Stellen erkennen, an denen die H-Atome jeweils durch Hydroxyethylketten ersetzt sind.

4'- Monohydroxyethylrutosid	} = ca. 80 %
7,4'- Dihydroxyethylrutosid	
7,3',4'- Trihydroxyethylrutosid	
5,7,4'- Trihydroxyethylrutosid	
5,7,3',4'- Tetrahydroxyethylrutosid	

Abb. 14: Strukturformel des 5,7,3',4'-Tetrahydroxyethylrutosid.

Die Ausgangssubstanz für das von uns benutzte Präparat ist das natürliche Rutosid. In einem chemischen Umwandlungsprozeß werden einige phenolische OH-Gruppen des Rutosids mit je einer Hydroxyethylkette veräthert. Venoruton intens^R bzw. Venoruton injectabile^R - im weiteren Verlauf bezeichnen wir beide Präparate mit dem im Schrifttum gebräuchlichen Kürzel HR - enthält dreifach hydroxyethyliertes Rutosid zu ca. 60 % in einem einheitlichen Wirkstoffkomplex mit ein-, zwei- und vierfach hydroxyethyliertem Rutosid. Trihydroxyethylrutosid und Tetrahydroxyethylrutosid machen zusammen etwa 80 % von HR (= Venoruton intens^R bzw. Venoruton injectabile^R) aus. Seine Zusammensetzung ist qualitativ und quantitativ stets konstant.

2. Eigene Untersuchungen

a. Fragestellung

Wie oben bereits ausgeführt, schien die Prüfung der HR-Substanz wegen der leichten, nicht an besondere technische Voraussetzungen gebundenen Anwendbarkeit in der Klinik besonders aktuell; die Effektivität wurde daher im Rahmen einer prospektiv angelegten randomisierten Studie überprüft.

Das Ziel der Untersuchung bestand darin, festzustellen, ob sich der tierexperimentell nachgewiesene protektive Effekt gegenüber der radiogenen Noxe (FRITZ-NIGGLI und FRÖHLICH, 1979, 1980) auch beim Patienten reproduzieren läßt.

Das Karzinom der weiblichen Brustdrüse wählten wir für unsere Untersuchung, weil seine Häufigkeit in unserem Krankengut eine ausreichende Fallzahl in einem angemessenen Zeitraum garantierte.

Trotz der vielen beim Mamma-Karzinom gebräuchlichen unterschiedlichen Bestrahlungstechniken ist die jeweils erreichte Dosisverteilung nahezu gleich oder zumindest ähnlich, was die Vergleichbarkeit der Resultate und ihre Übertragbarkeit erleichtert.

Da sich pH-Wert-Messungen der Haut ebenso wie Hauttemperaturmessungen in den Bestrahlungsfeldern als zu aufwendig und darüberhinaus als von zu vielen Störfaktoren abhängig erwiesen haben, bieten sich als Wirkungsparameter die sichtbaren Hautläsionen während und nach der Bestrahlung an. Letztere pflegen sich bekanntlich fast gesetzmäßig als dosisabhängige Nebenwirkungen der Strahlentherapie einzustellen. Sie äußern sich in ihrer mildesten Form als Erythem und reichen über die trockene Epitheliolyse bis hin zur exsudativen radiogenen Dermatitis bullosa.

Als weiterer Parameter soll für eine geplante abschließende Untersuchung das Auftreten von Teleangiektasien als Spätfolge der Radiatio dienen. Wegen der langen Latenzzeit können diese Spätfolgen im Rahmen der vorliegenden Arbeit jedoch noch nicht berücksichtigt werden.

Normalerweise liegen nämlich zwischen der Einwirkung der ionisierenden Strahlen und dem Auftreten von Teleangiektasien

mindestens zwei, oft jedoch vier und mehr Jahre.

b. Krankengut und Methodik

In der Zeit von Oktober 1980 bis August 1981 wurden insgesamt 62 Patientinnen in die Studie aufgenommen.

Nach Maßgabe eines von einem biometrischen Institut erstellten Randomisierungscode wurden 31 dieser Patientinnen der Therapiegruppe (mit der HR-Substanz) zugeordnet. Die restlichen Patientinnen dienten als Kontrollen.

Mit sämtlichen Patientinnen wurde die Fragestellung und Problematik der Untersuchung diskutiert und ihr Einverständnis eingeholt.

28 weitere Probanden, die ursprünglich in die Studie aufgenommen werden sollten, mußten eliminiert werden, da sie eine Kooperation im Rahmen der vorliegenden Untersuchung ablehnten. Es handelte sich nach Maßgabe des Randomisierungscode um 17 Patientinnen aus der Therapie- und 11 Patientinnen aus der Kontrollgruppe.

Die 31 nach dem Randomisierungscode determinierten Patientinnen erhielten prophylaktisch 20 Min. vor jeder Bestrahlung je 15 ml HR (= 1,5 mg) i.v. injiziert sowie als orale Zusatzbehandlung 3 x täglich ein Dragee HR à 500 mg während des gesamten Bestrahlungszeitraumes. Die orale HR-Behandlung wurde bis 14 Tage über das Bestrahlungsende hinaus fortgeführt. Die letzte intravenöse HR-Applikation erfolgte jeweils am letzten Bestrahlungstag.

In der Kontrollgruppe wurde auf die Applikation jeder die Strahlentoleranz möglicherweise beeinflussenden Medikation verzichtet.

In der Therapiegruppe waren außer den HR-Gaben Maßnahmen zur Beeinflussung der Strahlentoleranz in gleicher Weise verboten. Das Strahlentherapiekonzept war bei beiden Gruppen identisch. Grundsätzlich wurde während der Radiatio eine hochdosierte Stoßtherapie mit einem Alkylans und einem Vinca-Alkaloid durchgeführt (vgl. Tabelle VIII).

Tabelle VIII

Zusätzliche Chemotherapie in der Venoruton- bzw. Kontrollgruppe.

Chemotherapeutikum	Venoruton-Gruppe	Kontrollgruppe
Ixoten	11	12
Ixoten + Adriblastin	3	3
Holoxan	8	2
Holoxan + Adriblastin	2	2
Adriblastin	-	1
Keine Chemotherapie	7	11

Aufgrund der verschieden langen Beobachtungszeiträume konnten auch statistisch auswertbare Untergruppen gebildet werden:

I. HR-Gruppe

Untergruppe 1:

Patientinnen, die während einer Bestrahlungsserie beobachtet wurden (n = 18)

Untergruppe 2:

Patientinnen, die während zweier Bestrahlungsserien beobachtet wurden und auch in beiden mit HR behandelt wurden (n = 7)

Untergruppe 3:

Patientinnen, die während zweier Bestrahlungsserien beobachtet wurden, aber nur während der ersten Serie HR bekamen (n = 6)

II. Kontrollgruppe

Untergruppe 1:

Patientinnen, die während einer Bestrahlungsserie beobachtet wurden (n = 13)

Untergruppe 2:

Patientinnen, die während zweier Bestrahlungsserien beobachtet wurden (n = 18)

Tabelle IX a

Zusammensetzung des Krankengutes in der Venoruton-Gruppe

Zahl der Fälle	Alter MW	Stadium				Radikale Mamma- amputation	Mastek- tomie	Enuklea- tion	Nicht operiert
		I	II	IIIa	IIIb	IV			
Untergruppe 1 n = 18	59	2	5	5	1	5	13	0	4
Untergruppe 2 n = 7	54	0	7	0	0	0	5	0	0
Untergruppe 3 n = 6	57	3	2	0	0	1	5	1	0

Tabelle IX b

Zusammensetzung des Krankengutes in der Kontrollgruppe

Untergruppe 1 n = 13	61	0	5	5	0	3	6	0	3
Untergruppe 2 n = 18	56	2	6	5	1	4	13	2	0

Legende zu Tabelle IXa/b: Zusammensetzung des Krankengutes in der HR-Gruppe versus Kontrollgruppe nach Maßgabe von Alter, Tumorstadium und Vorbehandlung. Aufgrund der verschiedenen langen Beobachtungszeiträume konnten statistisch auswertbare Untergruppen gebildet werden.

Neben allgemeinen Parametern wie Wohlbefinden, Appetit, Übelkeit, Erbrechen wurde speziell auf evtl. auftretende Hautreaktionen während der Studie geachtet. Diese wurden nach einer Skalierung, die sechs Werte aufweist, beurteilt, und zwar bedeutet:

- 0 = keine Reaktion
- 1 = leichte Hautrötung
- 2 = deutliche bis starke Hautrötung
- 3 = Hautbräunung mit z.T. trockener Epitheliolyse
- 4 = starke Hautbräunung
- 5 = Hyperpigmentation bzw. exsudative Reaktion mit Bläschenbildung

Die Patientinnen wurden während des Bestrahlungszeitraumes täglich auf diesen Parameter hin kontrolliert und der erhobene Befund auf dem Dokumentationsbogen festgehalten. Im übrigen wurde darauf geachtet, ob die geplante Herddosis erreicht werden konnte bzw. ob Bestrahlungsunterbrechungen notwendig waren.

Follow-up-Kontrollen mit Dokumentation erfolgten zwei Wochen und sechs Wochen nach Bestrahlungsende. Das Schema eines Untersuchungsprotokolls ist hier angefügt worden.

Klinik:

Patienten-Initialen: _____

Alter: ☐ Jahre

Patienten-Nr.: _____

Datum der Erstuntersuchung:

Arzt:

Diagnose: _____

Einteilung nach T.N.M.-System: _____

Histologie: _____

Seit wann besteht der Tumor? ☐ Jahre ☐ Monate

Vorhergehende Behandlung(Operation): _____

Cytostatika(welche, oral, i.v.) _____

Sonstige Erkrankungen und deren Behandlung: _____

Hauttyp: ☐ fett ☐ mittel ☐ trockenPigmentierung: ☐ pigmentarm ☐ normal ☐ pigmentreichGEPLANTE STRAHLENTHERAPIE:

Art der Bestrahlung: * _____

vorgesehene HD.: _____ rd

Anzahl der Bestrahlungen pro Woche: _____ rd

Oberflächendosis pro Bestrahlung: _____

Geplante Dauer der 1. Serie: ☐ WochenSonstiges: _____

he I	Montag	Dienstag	Mittwoch	Donnerstag	Freitag
um					
gemeines albefinden 0-3					
etit 0-3					
elkeit 0-3					
brechen + / -					
utreaktion 0-6					
enwirkungen bruch und stiges					

ALIERUNGSSCHLÜSSEL:

0 = gut

Allgemeines Wohlbefinden 1 = befriedigend

Appetit 2 = schlecht

3 = sehr schlecht

 Übelkeit : 0 = abwesend, 1 = gering, 2 = mittel, 3 = stark

 Erbrechen: + = ja, - = nein

Haut- reaktionen	0 = keine erkennbare Reaktion
	1 = leichtes aber klar erkennbares Erythem
	2 = deutliche Hautrötung und trockene Epitheliolyse
	3 = starke Hautrötung mit punktförmigen Hämorrhagien und trockene Epitheliolyse
	4 = starke Hautrötung mit umschriebener exsudativer Reaktion
	5 = starke Braunfärbung und Hyperpigmentation
	6 = ausgeprägt exsudative Reaktion mit Bläschenbildung im gesamten Feldbereich

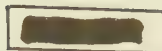
Patienten-Initialen: XXXXXXXXXX-----

Untersuchung nach:	14 Tagen	6 Wochen
Datum:		
Allgemeines Wohlbefinden 0-3		
Appetit 0-3		
Übelkeit 0-3		
Erbrechen + / -		
Hautreaktion 0-6		

Sonstiges: -----SKALIERUNGSSCHLÜSSEL:

	0 = gut
Allgemeines Wohlbefinden	1 = befriedigend
Appetit	2 = schlecht
	3 = sehr schlecht
Übelkeit:	0 = abwesend, 1 = gering, 2 = mittel, 3 = stark
Erbrechen:	+ = ja - = nein
Haut-	0 = keine erkennbare Reaktion
reaktionen	1 = leichtes aber klar erkennbares Erythem
	2 = deutliche Hautrötung und trockene Epitheliolyse
	3 = starke Hautrötung mit punktförmigen Hämorrhagien und trockene Epitheliolyse
	4 = starke Hautrötung mit umschriebener exsudativer Reaktion
	5 = starke Braunfärbung und Hyperpigmentation
	6 = ausgeprägt exsudative Reaktion mit Bläschenbildung im gesamten Feldbereich

Unterschrift



Datum:

Durchgeführte Art der Bestrahlung: _____

erreichte HD _____ rd

Anzahl der Bestrahlungen pro Woche:

Dauer der 1. Serie

Wochen

Oberflächendosis pro Bestrahlung: _____ rd

Bemerkungen: _____

VERTRÄGLICHKEIT DER STRAHLENTHERAPIE:Patient: ☐ gut ☐ mäßig ☐ schlechtArzt : ☐ gut ☐ mäßig ☐ schlechtNEBENWIRKUNG DER STRAHLENTHERAPIE:☐ weniger
als erwartet☐ wie
erwartet☐ mehr
als erwartetSONSTIGES:

Unterschrift

Die Art der Nachbestrahlung richtete sich nach dem Ausgangsbefund. Patientinnen mit Mamma-Karzinom (nicht operiert, enukleiert oder mastektomiert) wurden unter klassischen Tiefentherapiebedingungen (300 kV, Zange, später am Gammatron) in 2 Serien über folgende Felder bestrahlt:

- a) Supraclaviculargegend
 - b) Axilla
 - c) Mediastinum von vorne
 - d) Mamma von innen tangential
 - e) Mamma von außen tangential
- } Zange

Feld a) und b) erhielten in jeder Serie 26 Gray, Feld c) 30 Gray Oberflächendosis unter 300 kV-Tiefentherapiebedingungen. Feld d) und e) erhielten pro Serie 20 Gray Oberflächendosis unter 300 kV-Tiefentherapiebedingungen und wurden anschließend bis 30 Gray unter Telekobaltbedingungen weiterbestrahlt. Der Abstand vom Beginn der ersten bis zum Beginn der zweiten Bestrahlungsserie betrug im Schnitt 12 Wochen. Dieser Bestrahlungsmodus bei Patientinnen mit nicht abladielter Mamma zielte darauf ab, innerhalb der zwei Bestrahlungsserien eine Herddosis von 60 Gray zu erreichen.

Patientinnen mit Mamma-Karzinom postoperativ wurden unter Tiefentherapiebedingungen (300 kV) in zwei Serien über 3 Felder bestrahlt:

- a) Supraclaviculargegend
- b) Axilla
- c) Mediastinum von vorne

Dabei erhalten Feld a) und b) wieder 26 Gray je Serie und Feld c) 30 Gray je Serie. Auch hier betrug normalerweise der Abstand vom Beginn der ersten bis zum Beginn der zweiten Bestrahlungsserie ca. 12 Wochen. Der Bestrahlungsmodus bei Patientinnen mit abladielter Mamma soll eine Herddosis von 50 Gray sicherstellen.

Die Patientinnen beider Gruppen wurden grundsätzlich an 5 Tagen pro Woche bestrahlt. Die Einzeldosis pro Feld betrug 2 Gray. Es wurden bis zu 3 Felder täglich bestrahlt, wobei die

Feldgrößen zwischen 8 x 10 cm und maximal 15 x 20 cm lagen. Die Fokus-Haut-Abstände waren 15 cm bzw. 30 cm am Röntgentiefentherapiegerät und 60 cm am Telekobaltgerät. Die Dosisleistung lag bei 1 Gray/Min.

c. Ergebnisse

Die Tabelle X vergleicht beide Patientengruppen, die eine mit Venoruton, die andere ohne Venoruton, welche nur während der ersten der beiden Bestrahlungsserien beobachtet wurden. Die Stärke der Strahlenreaktionen der Haut ist nach Maßgabe der im Untersuchungsprotokoll enthaltenen Bewertungsskala aufgelistet.

Nach dem χ^2 -Test ergibt sich für die Venoruton-Gruppe ein "besseres Abschneiden" mit einer statistischen Sicherheit von 86,6 %

In der Tabelle XI sind Beobachtungsergebnisse derjenigen Patientinnen, die während beider Bestrahlungsserien beobachtet wurden, einander gegenübergestellt. Auch hier wurde wieder die Stärke der Hautreaktion entsprechend der im Untersuchungsprotokoll enthaltenen Bewertungsskala erfaßt. Wird jetzt auch dieses Patientenkollektiv dem χ^2 -Test unterworfen, so ergibt sich für die Venoruton-Gruppe ein "besseres Abschneiden" mit einer statistischen Sicherheit von 99 %.

Tabelle X

Zahl der Patienten mit skallerter Hautreaktion zu verschiedenen Beobachtungszeitpunkten während der ersten Bestrahlungsserie

Zeitpunkt der Beobachtung nach Bestrahlungsbeginn	Zahl der Patientinnen mit Hautreaktion der Stufe					
	0	1	2	3	4	5
1. Woche	31 (31)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2. Woche	28 (24)	1 (3)	2 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
3. Woche	15 (4)	10 (6)	3 (17)	2 (2)	1 (2)	0 (0)
4. Woche	4 (2)	5 (0)	0 (6)	0 (3)	1 (1)	0 (0)
5. Woche	0 (0)	3 (0)	1 (2)	0 (1)	0 (2)	1 (1)
6. Woche	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (1)	0 (0)

Legende zu Tabelle X: Zahl der Patienten mit verschieden starken Hautreaktionen (Definition der Skala vgl. Text). Beobachtungen während der 1. Bestrahlungsserie über 3 bis 6 Wochen; Zahl vor der Klammer: Patienten der HR-Gruppe - Zahl in der Klammer: Patienten der Kontrollgruppe.

Tabelle XI

Zahl der Patienten mit skallerter Hautreaktion zu verschiedenen Beobachtungszeitpunkten während beider Bestrahlungsserien

Zeitpunkt der Beobachtung nach Bestrahlungsbeginn	Zahl der Patientinnen mit Hautreaktion der Stufe					
	0	1	2	3	4	5
1. Serie: 1. Woche	7 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
2. Woche	7 (5)	0 (0)	0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
3. Woche	3 (1)	4 (1)	0 (2)	0 (1)	0 (1)	0 (0)
4. Woche	1 (0)	0 (1)	0 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Bestrahlungspause						
2. Serie: 1. Woche	4 (1)	2 (4)	1 (0)	0 (2)	0 (0)	0 (0)
2. Woche	4 (1)	2 (2)	1 (2)	0 (1)	0 (0)	0 (0)
3. Woche	3 (0)	3 (3)	1 (1)	0 (2)	0 (0)	0 (0)
4. Woche	3 (0)	3 (0)	1 (3)	0 (2)	0 (1)	0 (0)
5. Woche	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Legende zu Tabelle XI: Die Tabelle zeigt bei Venoruton-Schutz in beiden Bestrahlungs-serien die Patientenzahlen vor der Klammer; bei Venoruton-Schutz nur in der 1. Bestrah-lungsreihe stehen die Patientenzahlen in der Klammer. Skalierung der Hautreaktion wie in Tabelle X.

Zwar konnte die geplante Herddosis in der Venoruton-Gruppe häufiger als in der Kontrollgruppe erreicht werden - wie aus der Tabelle XII ersichtlich ist, jedoch erlaubte es die geringe Fallzahl nicht, diese Differenz statistisch abzusichern.

Tabelle XII

Beobachtungszeiträume, Venoruton-Schutz-Dauer und Zahl der Patientinnen mit Erreichung bzw. Nichterreichung der geplanten Herddosis (HD)

Beobachtungszeitraum		Patienten mit	
1. Serie	2. Serie	erreichter HD	nicht erreichter HD
+	nicht beobachtet	17	1
-	nicht beobachtet	10	3
+	+	7	0
-	-	16	2
+	-	5	1

+ = Venoruton^R-Schutz

- = keine Schutzmedikation

Legende zu Tabelle XII: Zahl der Patienten, bei denen die geplante Herddosis erreicht bzw. nicht erreicht werden konnte.

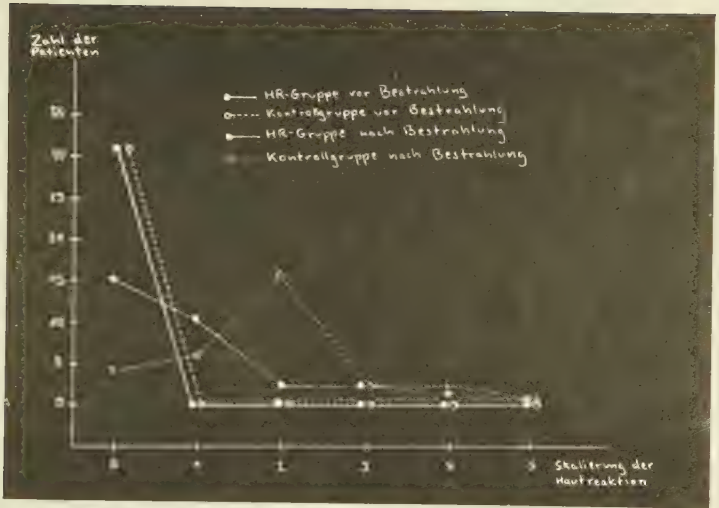


Abb. 15: Die graphische Darstellung der Zahl der Patientinnen mit skallerter Hautreaktion entspricht den Zahlen der Tabelle X für die 1. und 3. Woche nach Bestrahlungsbeginn.

3. Diskussion

Bereits 1964 berichtete KLEMM über das Ergebnis einer klinischen Untersuchung, in deren Rahmen er eine von der HR-Substanz ausgehende "Verbreiterung der Toleranz zwischen Tumorgewebe und gesundem Gewebe" gegenüber strahleninduzierten Reaktionen festgestellt hatte. In die gleiche Richtung wiesen auch weitere klinische Untersuchungen von KARCHER und SCHENK (1967), von ZURCHER (1967) sowie von BRAUN, BECKER und MEYER (1971). Die letzterwähnten Arbeiten umfaßten sämtlich die unterschiedlichsten Tumorlokalisationen und -arten. Die erste größere Untersuchung zum Problem der Prophylaxe strahleninduzierter Nebenwirkungen im Rahmen der Bestrahlung des Mamma-Karzinoms mit der HR-Substanz geht auf ECKHARDT (1976) zurück. Auch er bestätigte dem Präparat nach Maßgabe seiner Erfahrungen bei 79 retrospektiv ausgewerteten Patientinnen einen deutlich protektiven Effekt gegenüber der Strahlennoxe. Im Rahmen zahlreicher tierexperimenteller Untersuchungen, welche sämtlich die Schutzwirkung der HR-Substanz gegenüber Strahlenschäden bestätigten, wurde festgestellt, daß die Ursache dieses Effektes wahrscheinlich in einer Beeinflussung der terminalen Strombahnen im Bestrahlungsgebiet und nicht in einer direkten Beeinflussung der Zelle bzw. ihres Stoffwechsels zu suchen ist. Als "Strahlenschutzsubstanz" im Sinne von BACQ und ALEXANDER (1968) kann demnach Venoruton nicht bezeichnet werden. Die "Strahlenschutzsubstanzen" sind Stoffe, welche jede lebende Zelle unspezifisch gegenüber dem Strahlensinsult innerhalb gewisser Grenzen abschirmen. Bei der Strahlentherapie des Krebses sind letztere selbstverständlich nicht zu gebrauchen, da sich ihr protektiver Effekt in gleicher Weise an gesundem wie entartetem Gewebe manifestiert. Am meisten diskutiert werden in diesem Zusammenhang sulfhydrylhaltige Aminosäuren wie Cystin, Cystein, Methionin, usw., hochdosiertes Ammoniumchlorid und Überdosen von Nikotinsäureamid. All diese Substanzen sind in der Lage, substitutiv radiogen induzierte Schäden in Fermentsystemen und Zellorganellen zu reparieren. Venoruton scheint dementgegen im Tumor-

bereich völlig inert zu sein und lediglich die Perfusion in der Umgebung des Tumors zu optimieren (KLEMM, 1964 bis 1978; FRITZ-NIGGLI, 1968 bis 1980). Selbst für den Fall, daß Venoruton auch die Perfusion des malignen Gewebes positiv beeinflussen sollte, würde sich damit kein protektiver Effekt für den Tumor verbinden, da eine Verbesserung der Sauerstoffversorgung bösartigen Gewebes zu einer Steigerung seiner Strahlensensibilität führt. Es darf daher mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit angenommen werden, daß die HR-Substanz fast ausschließlich normales Körpergewebe gegenüber der ionisierenden Strahlung schützt.

Da alle bisher vorliegenden klinischen Berichte über die Wirksamkeit der HR-Substanz am Menschen aus unkontrollierten Studien, klinischen Beobachtungen und "follow-up"-Untersuchungen stammen, erschien es uns zweckmäßig, die Wirksamkeit von Venoruton im Rahmen einer prospektiv angelegten randomisierten Studie zu testen.

Die Wirksamkeit der HR-Substanz konnte im Rahmen der Studie mit hoher statistischer Wahrscheinlichkeit nachgewiesen werden. Da negative, mit der HR-Substanz einhergehende Nebenwirkungen weder von uns noch von den Voruntersuchern beobachtet wurden - (eine allergische Reaktion können wir in diesem Zusammenhang wohl vernachlässigen) - stellt sich die Behandlung mit der HR-Substanz als Adjuvans im Rahmen der radiologischen Tumorthapie als unproblematisch dar. Letzteres trifft nach jüngsten Beobachtungen von PUST, ERNST und Mitarb. (1982) für Aktihæmyl, Aktovegin nicht ohne jede Einschränkung zu. Den meisten klinisch tätigen Radiologen ist dieser eiweißfreie Kälberblutextrakt als Therapeutikum insbesondere bei radiogenen Schleimhautschäden bekannt. Seine Wirksamkeit wurde bereits 1969 mit Hilfe einer Doppelblindstudie nachgewiesen (DOCKTER, 1969; HOEFER-JANKER, SCHEEF und Mitarb., 1970).

Eine gewisse Skepsis gegenüber dem Einsatz des Kälberblutextraktes spricht aus der Besprechung der Ergebnisse von DOCKTER, der eine von diesem Präparat ausgehende Proliferationsstimulierung für möglich hielt.

Durch die in allerjüngster Zeit publizierten Untersuchungen (s.o.) werden diese Bedenken verstärkt. Hier wird, wie oben bereits ausgeführt, sogar ein möglicherweise bestehender cancerogener Effekt diskutiert. Mit der Hypothek einer solchen Nebenwirkung sind die HR-Substanzen aufgrund aller bisher vorliegenden Untersuchungsergebnisse mit größter Wahrscheinlichkeit nicht belastet.

C. ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen einer prospektiv angelegten randomisierten Studie wurde die Wirksamkeit von O-(β -Hydroxyethyl)-rutoside (HR) als radioprotektive Substanz bei der Strahlentherapie des Mamma-Karzinoms untersucht.

In die Studie wurden insgesamt 62 Patientinnen aufgenommen, von denen nach Maßgabe eines Randomisierungscode 31 Probanden der Therapiegruppe zugeteilt wurden, während weitere 31 Patientinnen als Kontrollen dienten.

Das Behandlungskonzept war bis auf die HR-Gabe in beiden Gruppen identisch. Mit Hilfe des χ^2 -Testes ließ sich der protektive Effekt von Venoruton^R gegenüber radiogenen Hautschäden statistisch signifikant nachweisen. Negative, von der Substanz ausgehende Nebenwirkungen wurden - bis auf eine allergische Reaktion - nicht beobachtet. Eine Ausdehnung des von der Substanz ausgehenden protektiven Effektes auf das Tumorgewebe konnte mit einiger Sicherheit ausgeschlossen werden.

D. LITERATURVERZEICHNIS

1. Arcangeli, G., Barocas, A., Mauro, F., Nervi, C., et al.:
Multiple daily fraktionation (MDF) radiotherapy in
association with hyperthermia and/or misonidazole:
Experimental and clinical results.
Cancer, 45 (11), (1980).
2. von Ardenne, M.:
Krebs-Mehrschritt-Therapie mit langfristig stimulierter
natürlicher Hyperthermie der Krebsgewebe und Ausdehnung
des Intervalls der Zytolyse-Kettenreaktion auf etwa 20
Stunden. Prinzip der Ganzkörper-Fraktionierungshyper-
thermie.
Vortrag: Congr. Cardiol. und Med. Onkolog., Baden-Baden,
1973.
veröff.: Krebsgeschehen 6, 1974.
3. von Ardenne, M.:
Vereinfachung der Krebs-Mehrschritt-Therapie durch indu-
zierte Spontanhyperthermie.
Krebsgeschehen 8, 1976.
4. von Ardenne, M., Böhme, G., Kell, E.:
Die Optimierung der Lokalhyperthermie von Tumoren auf der
Basis eines neuen Hochfrequenzverfahrens.
J. Cancer Res. Clin. Oncol. 94, 1979.
5. von Ardenne, M.:
Hyperthermia and Cancer Therapy.
Cancer Chemother. Pharmacol. 4, 1980.
6. Bacq, Z.M., Alexander, P.:
Mechanism of chemical radiation protection.
Zit.n.: Parade, D., Brio, G. u. Mitarb.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 18, 1968.

7. Barth, G., Graebner, H., Strößenreuther, H.:
Über die Wirkung eines die Zellatmung steigernden
Organextraktes auf das Mäusesarkom S 180 unter Strahlen-
behandlung bei paratumoraler und intramuskulärer Injek-
tion.
Strahlentherapie, 113, Heft 4, 1960.
8. Birkner, R., Bradaczek, H., et al.:
Ein Gerät zur selbsttätigen Aufzeichnung von Stehfeld-
isodosen.
Röfo 93, 1960.
9. Braun, H.D., Becker, T., Meyer, V.:
Behandlung von Stauungserscheinungen nach Ablatio mammae
und Bestrahlung.
Münch. Med. Wochenschr. 113, 1971.
10. van den Brenk, H.A.S., Kerr, R.C., Richter, W., Papworth, M.D.:
Enhancement of radiosensitivity of skin of patients by
high pressure oxygene.
Brit. J. Radiol. 38, 1966.
11. van den Brenk, H.A.S.:
Oxygen-Effect in Radiation Therapy.
In: Current Topics in Radiation Research (Eds. M.Ebert,
A.Howard), vol. 5, Amsterdam, North-Holland, 1969.
12. Breuer, H.:
Wirkung eines eiweißfreien Extraktes aus Kälberblut auf
den Kationentransport in Nierencortex-Schnitten.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 12, 1962.
13. Busch, M., Rosenow, U.:
Dose-Volume Relationship.
In: E.S.Sternick (Hrsg.): Computer Application in Radia-
tion Oncology. Hannover, New Hampshire, USA, 1976.

14. Churchill-Davidson, J., Foster, A., Wiernik, G., Collins, C.D.,
et al.:
The place of oxygen in radiotherapy.
Brit.J.Radiol. 39, 1966.
15. Dische, S.:
The hyperbaric oxygen chamber in the radiotherapy of
carcinoma of the bladder.
Brit.J.Radiol. 46, 1973.
16. Dockter, J.:
Klinische experimentelle Untersuchungen über die Wirkung
eines antigenfreien Kälberblutextraktes auf strahlen-
bedingte Schleimhautläsionen des Laryngo-Pharyngeal-
Bereiches.
Inaugural-Dissertation, Bonn, 1969.
17. Eckhardt, V.:
Zur Therapie und Prophylaxe strahleninduzierter Neben-
wirkungen nach Mamma-Amputation.
Therapiewoche 26, 1976.
18. Ernst, H.:
Strahlenreaktionen - Bestrahlungsfolgen - Strahlenschäden.
Diagnostik, Bd. 13, 1980.
19. Fletscher, G.H., White, E.C.:
South, Med.J. 52, 1959.
20. Fowler, J.F.:
Radiation Biology as Applied to Radiotherapy.
In: Current Topics in Radiation Research (ed. M.Ebert,
A.Howard), vol. 7, Amsterdam, North-Holland, 1968.
21. Fritz-Niggli, H.:
Schutzwirkung von O-(β -hydroxyäthyl)-Rutosid gegen die
strahleninduzierte Hemmung des Energiestoffwechsels.
Praxis (Bern) 57, 1968.

22. Fritz-Niggli, H.:

Inhibited oxidative phosphorylation in rat liver mitochondria of congenitally jaundiced Gunn rats and the protective action of hydroxyethylrutosides against bilirubin-induced uncoupling.
Med.exp. (Basel) 18, 1968 b.

23. Fritz-Niggli, H., Rao, K.:

Rutoside und strahlenbedingte Regression experimenteller Tumoren.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 27 (1), 5, 1977.

24. Fritz-Niggli, H., Rao, K.:

Rutoside und strahlenbedingte Regression von Experimentaltumoren.
Fortschritte der Medizin 96, Heft 22, Gauting, 1978.

25. Fritz-Niggli, H., Fröhlich, E.:

Verhinderung von strahleninduzierten Spätschäden des Gefäß-Bindegewebssystems der Haut (Mauspfote) durch O-(β -Hydroxyäthyl)-rutoside.
Fortschr.Röntgenstr. 131, 1979.

26. Fritz-Niggli, H., Fröhlich, E.:

Reduktion der strahleninduzierten Frühschäden der Haut (Mauspfote) durch O-(β -Hydroxyäthyl)-rutoside.
Fortschr.Röntgenstr. 133, 1980.

27. Gray, L.H.:

Radiobiologic basis of oxygen as a modifying factor in radiation therapy.
Amer.J.Roentgenol. 85, 1961.

28. Heyden, S.:

Klinische Epidemiologie des Krebses.
Thieme, Stuttgart, 1972.
Todesursachenstatistik in: Schriftenreihe des Bundesministers für Jugend, Familie und Gesundheit, Band 77, Kohlhammer, Stuttgart, 1980.

29. Hoefer-Janker, H., Scheef, W., Dockter, J.:
Über die Wirkung eines Kälberblutextraktes auf strahlenbedingte Schleimhautläsionen des Laryngo-Pharyngeal-Bereiches.
Strahlentherapie 139, 1970.
30. Holt, J.A.:
Fundamental Differences between simple Hyperthermia and 434-MHZ E.M.W. on HUMAN CANCER.
Proceedings of a Conference on Clinical Prospects for hypoxic Cell Sensitisers and Hyperthermia, Madison, Wisc., USA, September 30, 1978.
31. Hornback, N.B., Shupe, R., Shidnia, H., Tek Joe, B., et al.:
Radiation and Microwave Therapy in the Treatment of Advanced Cancer.
Radiology 130, 1979.
32. Internationale Klassifikation der Krankheiten (ICD) 1979, 9. Revision, Band I.
Hrsg. Der BuMi f. Jugend, Familie u. Gesundheit, Deutscher Consulting-Verlag, Wuppertal, 1979.
33. Kärcher, K.H.:
Prüfung der Strahlenschutzwirkung verschiedener Substanzen mit Hilfe enzymatischer und histochemischer Untersuchungen.
Strahlentherapie 121, 1963.
34. Kärcher, K.H., Schenk, P.:
Die Wirkung von Venoruton-Injektionen auf die Schleimhautreaktion während der Strahlentherapie.
Therapiewoche 17 (43), 1967.
35. Keller, H.L.:
Dosisverteilung und Dosisermittlung bei der Pendelbestrahlung.
Sonderbände zur Strahlentherapie, Band 58, Urban & Schwarzenberg, München-Berlin, 1964.

36. Klemm, J.:

Ein Beitrag zur Behandlung der Haut- und Schleimhautreaktionen bei therapeutischer Teilkörperbestrahlung in der Megavolttherapie.

Strahlentherapie 125, 1964.

37. Klemm, J.:

Veränderungen der Endstrombahn durch ionisierende Strahlen und die Schutzwirkung von Tri-(hydroxyäthyl)-rutosid.

(Eine mikro-color-kinematographische Untersuchung)
Zentralbl.Phlebol. 7, 1968.

38. Klemm, J.:

Venoruton und periphere Durchblutung.

(tierexperimentell und klinisch im radiologischen Bereich)

In: Voelter, W., Jung, G.: O-(β -Hydroxyäthyl)-rutoside.

Experimentelle und klinische Ergebnisse.

Springer, Berlin-Heidelberg, 1978.

39. Matschke, S., Richter, J., Welker, K.:

Physikalische und technische Grundlagen der Bestrahlungsplanung.

Edition Leipzig, 1968.

40. Michael, B.D., Adams, G.E., Hewitt, H.B., Jones, W.G.B., et al.

A post-effect of oxygen in irradiated bacteria.

A sub-milli-second fast mixing study.

Radiat.Res. 54, 1973.

41. Mittenzwei, H.:

On Methods of Standardization of the stimulating Effect of Organ Extracts on cellular Respiration and Metabolism.

(Proceedings of the International Symposium on Drugs of Animal Origin)

Ferro Edizioni Milano, 1969.

42. Nelson, A., Holt, J.A.:

Combined Microwave Therapy.

Med.J.Aust. 2, 1978.

43. Parade, D., Brilo, G., Kettl, H., Mitzuno, M., et al.:
Untersuchungen über die insulinähnliche Wirkung eines
niedermolekulären Blutextraktes auf den Glucose-Stoff-
wechsel des isolierten Fettgewebes der Ratte in vitro.
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 18, 1968.
44. Pfeleiderer, A. jr., Kiyan, S.:
Die Behandlung des Ovarial-Karzinoms in der Universitäts-
Frauenklinik Tübingen seit 1957 und ihre Ergebnisse.
Med. Welt 18, 1967.
45. Pfeleiderer, A. jr.:
Über die pharmakologische Behandlung des inoperablen
Karzinoms der Frau.
Physik. Med. u. Rehab. 10, 1969.
46. Pichotka, J., Jaeger, K. H., Pape, J., Scheithauer, E.:
Wirkung eines Blutextraktes auf den Stoffwechsel ein-
facher Systeme (Leberhomogenat, Kartoffelgewebe).
Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 15, 1965.
47. Pohl, W. H.:
Über die Behandlung von Strahlenschäden der Haut mit
Aktihaemyl.
Strahlentherapie 117, Heft 2, 1962.
48. Pust, R., Ernst, H., Weldner, W., Rothauge, C. F.:
Experimentelle Untersuchungen zur medikamentösen Radio-
protektion der Harnblasenwand (Untersuchungen an 17
weiblichen Hauskatzen).
Strahlentherapie 158, 1982.
49. Roßmann, K.:
Die tangential-Pendelbestrahlung als Sondermethode der
Bewegungsbestrahlung.
Röfo 82, 5, 1955.
50. Sack, H.:
Zit. n.: Scherer, E. (Hrsg.): Strahlentherapie,
Springer, Berlin-Heidelberg-New York, 1976.

51. Suit, H.D.:
Radiation Biology: A Basis for Radiotherapy.
In: Textbook of Radiotherapy (Ed. G.H.Fletcher),
2nd Edition, Philadelphia, Lea Febiger, 1973.
52. Scheef, W., Günther, U.:
Zur Wertigkeit der Außenseiter-Medizin:
Vortrag, Kongr. Heilverfahren, Baden-Baden 1976.
53. Scheef, W., Grüner, H.:
Erste klinische Ergebnisse der Behandlung metastasierender
Karzinome mit kombinierter Telekobalt- und UHF-
Therapie.
(im Druck)
54. Thomlinson, R.H.:
The oxygen effect and radiotherapy with fast neutrons.
Europ.J.Cancer 7, 1971.
55. Wöllgens, P., Schopka, H.J.:
Indikationen und Erfahrungen der Radiotherapie mit schnellen
Elektronen von 5 bis 40 MeV.
Electromedica, Heft 1, 1974.
Siemens AG., Bereich Medizinische Technik, Erlangen.
56. Zürcher, W.O.:
Prophylaktische Maßnahmen zur Verhütung der Zystitis und
anderer Nebenwirkungen bei der Röntgen- und Radiumtherapie
der weiblichen Genitalkarzinome.
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 27, 2, 1967.

Herrn Professor Dr.H. Ernst danke ich für die
Annahme der Arbeit und besonders herzlich für
seine Hilfsbereitschaft.

Weiterhin gilt mein Dank meinem früheren Chef,
Herrn Dr. W. Scheef, Chefarzt der Robert-
Janker-Klinik in Bonn, sowie Herrn H. Grüner,
Physiker der Robert-Janker-Klinik.

Lebenslauf

Am 5. Mai 1941 wurde ich als Tochter des Ministerialbeamten Abdul Hussein Hedjabi und seiner Ehefrau Sarva, geb. Dagigi, der Direktorin unserer örtlichen Schule, in Rascht geboren. Nach meiner Grundschulzeit siedelte meine Familie nach Teheran über, wo ich im Jahre 1959 meine Reifeprüfung ablegte. Anschließend immatrikulierte ich mich an der Universität Bonn, wo ich zunächst meine deutschen Sprachkenntnisse erweiterte und wenig später mit dem Studium der Medizin begann. Unterbrochen wurde mein Medizinstudium dann durch meine Heirat mit Herrn Mohammed Ali Pischnamazzadeh und die Geburt meiner Tochter. Nach der Einschulung meines Kindes nahm ich mein Studium wieder auf und schloß es im September 1976 mit dem Staatsexamen ab. Meine Medizinalassistentenzeit begann ich in der Orthopädischen Abteilung des St. Petrus-Krankenhauses, Bonn, und schloß sie in der Strahlenklinik Janker in Bonn ab. Die Approbation als Ärztin wurde mir mit Geltung vom 15. Oktober 1977 erteilt. In der Strahlenklinik Janker begann ich anschließend meine Ausbildung zur Fachärztin für Radiologie, die ich am Stadtkrankenhaus Neuwied abschloß. Die Anerkennung als Fachärztin für Radiologie wurde mir im Juni 1982 erteilt. Seit Januar 1983 arbeite ich in einer freien Praxis für Röntgendiagnostik und Strahlentherapie in Leverkusen.

